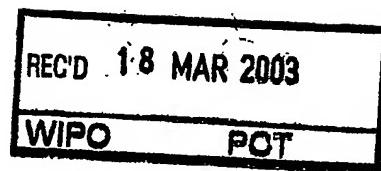


10/500015

R E P U B L I Q U E F R A N Ç A I PCT/FR 03/00004



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

BEST AVAILABLE COPY

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 NOV. 2002

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

REMISE DES PIÈCES DATE	7 JAN 2002	Réserve à l'INPI
LIEU	75 INPI PARIS	
N° D'ENREGISTREMENT	0200109	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	- 7 JAN, 2002	
Vos références pour ce dossier (facultatif) SSL0046/JL		

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire N° 540 W/250899

2 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE	
LUDWIG Jacques SANOFI-SYNTHELABO Département Brevets 174 avenue de France 7013 Paris France	

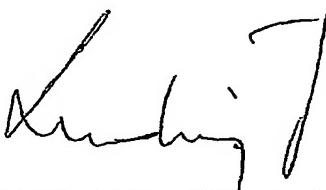
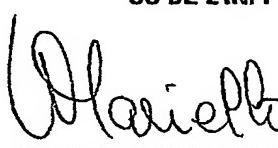
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE <input checked="" type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet	<input checked="" type="checkbox"/>
Demande de certificat d'utilité	<input type="checkbox"/>
Demande divisionnaire	<input type="checkbox"/>
<i>Demande de brevet initiale</i>	N° _____ Date _____ / _____ / _____
<i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>	N° _____ Date _____ / _____ / _____
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>	<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ / _____ / _____
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)	
DERIVES DE 5-(PYRIDIN-3-YL)-1-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE	

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE			
<input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____ <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____ <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			
5 DEMANDEUR <input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			
Nom ou dénomination sociale SANOFI-SYNTHELABO			
Prénoms			
Forme juridique Société Anonyme			
N° SIREN _____			
Code APE-NAF _____			
Adresse	Rue	174, avenue de France	
	Code postal et ville	75013	Paris
Pays		France	
Nationalité		française	
N° de téléphone (facultatif)		0141241256	
N° de télécopie (facultatif)		0141241266	
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

RENDEZ-VOUS PIÈCES		Réervé à l'INPI
DATE		7 JAN 2002
LIEU		75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT		0200109
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		

Vos références pour ce dossier : (facultatif)		SSL0046/JL
6 MANDATAIRE		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 RAPPORT DE RECHERCHE		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		 LUDWIG Jacques P.G.9395
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 

Dérivés de 5-(pyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, leur préparation et leur application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des composés qui sont
5 des ligands des récepteurs nicotiniques, et qui sont utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

10 Les composés de la présente invention répondent à la formule générale (I)



15

dans laquelle R représente soit un atome d'halogène ou un groupe phényle substitué par un ou plusieurs groupes
20 choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, acétyle ou méthylènedioxy, soit un groupe pyridinyle, soit un groupe thiényle, soit un groupe indolyle, ou un groupe pyrimidinyle éventuellement
25 substitué par un ou plusieurs groupes (C_1-C_6)alcoxy.

Parmi les deux liaisons carbone-carbone représentées par , l'une est simple et l'autre peut être simple ou double.

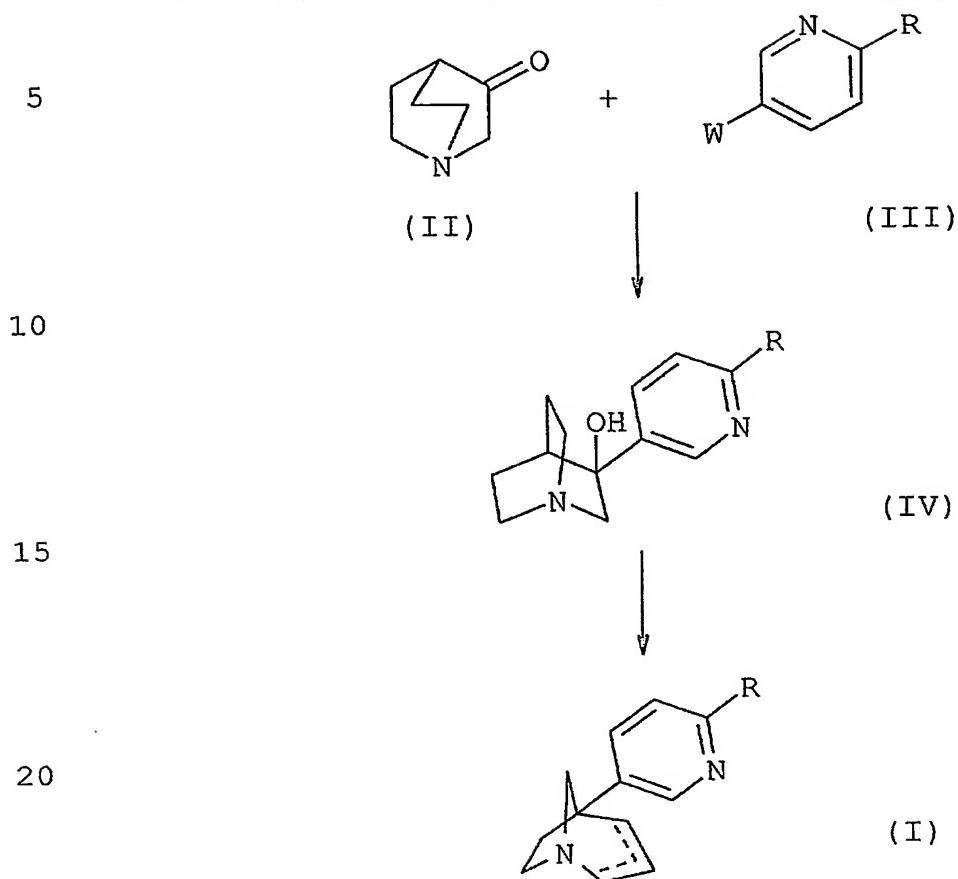
30

Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

35 Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par un procédé illustré par le schéma qui suit.

On fait réagir le 3-oxo-1,4-azabicyclo[2.2.2]octane, de formule (II), avec un dérivé de pyridine de formule générale (III), dans laquelle R est tel que défini ci-dessus et W représente un atome d'halogène.

Schéma



On peut ainsi effectuer une réaction de condensation entre
 25 le 3-oxo-1-azabicyclo[2.2.2]octane et le dérivé lithié des
 composés de formule générale (III) obtenus par échange
 halogène - métal avec un dérivé alkyllithium.

On obtient des composés de formule générale (IV) qui,
 lorsqu'ils sont traités en milieu acide à chaud conduisent
 30 aux composés de formule générale (I) dans laquelle l'une
 des deux liaisons carbone-carbone représentées par — est
 double. L'hydrogénéation catalytique de la double liaison
 conduit aux composés de formule générale (I) dont toutes
 les liaisons du cycle d'azabicyclooctane sont saturées.

35 Le 3-oxo-1-azabicyclo[2.2.2]octane est disponible dans le commerce.

Les composés de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce ou sont accessibles par des méthodes

décrivées dans la littérature.

Pour certains composés, les substituants R ne sont pas présents dans le composé de départ de formule générale
 5 (III) ; selon leur nature, ces substituents peuvent être introduits sur le composé final de formule générale (I). Ainsi, par exemple des composés de formule générale (I) dans laquelle R représente un groupement aryle peuvent être préparés à partir des composés correspondants, dans la
 10 formule desquels R représente un atome d'halogène, selon toutes méthodes connues, telles qu'un couplage de type Suzuki en présence d'un acide boronique et d'un catalyseur au palladium, par exemple le tétrakistriphénylphosphine palladium, ou un couplage de Stille avec les réactifs
 15 appropriés.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les
 20 structures des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "—" fait partie du
 25 mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).

30 Bromhydrate de 5-(2-phénylpyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène (2:1).

1.1. 5-Bromo-2-phényl-pyridine

Dans un ballon tricol de 500 ml on introduit successivement
 35 30 g (0,127 mol) de 2,5-dibromopyridine en suspension dans 100 ml de toluène, 15,4 g (0,127 mol) d'acide phénylboronique, 4,4 g (0,0038 mol) de tétrakis-(triphenylphosphine)-palladium, 90 ml d'une solution aqueuse 2M de carbonate de sodium et 4 ml d'éthanol, et on chauffe le mélange à 90°C

pendant 22 h.

On le décante, on lave la phase organique avec 100 ml d'eau, on la sèche, on la concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de 5 gel de silice en éluant avec un mélange 30/70 de cyclohexane et dichlorométhane.

On obtient 22,4 g de cristaux.

Point de fusion : 69-72°C.

10 1.2. 3-hydroxy-3-(2-phénylpyridin-5-yl)-1-azabicyclo-[2.2.2]octane.

Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 2,5 g (0,0107 mole) de 5-bromo-2-phényl-pyridine en solution dans 40 ml d'éther éthylique et on refroidit le milieu réactionnel à 15 -60°C pour ajouter, goutte à goutte, en 10 min, 5,6 ml (0,0139 mole) d'une solution de n-butyllithium à 2,5 M dans l'hexane, et on maintient à température à -70°C pendant 1 h.

On ajoute 1,34 g (0,0107 mole) de 1-azabicyclo[2.2.2]octane-20 3-one en solution dans 20 ml de tétrahydrofurane en 10 min, on agite le mélange pendant 30 min à -70°C puis pendant 4 h à température ambiante.

On hydrolyse le milieu réactionnel par addition de 100 ml de méthanol et on le concentre sous pression réduite. On 25 reprend le résidu par 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et on extrait la phase aqueuse par du chloroforme. On sèche les phases organiques, on les concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec 30 un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.

On obtient 0,8 g de cristaux.

Point de fusion : 214°C.

35 1.3. Bromhydrate de 5-(2-phénylpyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène (2:1).

Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,8 g (2,85 mmoles) de 3-hydroxy-3-(2-phénylpyridin-5-yl)-1-azabicyclo-[2.2.2]octane puis 10 ml d'acide méthanesulfonique et on chauffe le mélange à 180°C pendant 24 h.

On le verse sur de la glace, on alcalinise par addition d'une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium, on extrait la phase aqueuse par du chloroforme, on sèche la phase organique et on la concentre sous pression réduite.

- 5 On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 98/2/0,2 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.

On obtient 0,25 g de produit dont on fait le dibromhydrate par addition d'une solution d'acide bromhydrique 5,7 M dans

- 10 l'acide acétique.

On obtient 0,22 g de dibromhydrate.

Point de fusion : 273-274°C.

Exemple 2 (Composé N° 2).

- 15 Bromhydrate de 5-(2-phénylpyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane (2:1).

Dans un flacon de Parr de 250 ml on introduit 0,14 g (0,33 mmole) de dibromhydrate de 5-(2-phénylpyridin-5-yl)-1-

- 20 azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène en solution dans 20 ml de méthanol et on ajoute 0,14 g de palladium à 10% adsorbé sur charbon. On soumet ensuite le milieu réactionnel à une pression de 0,35 Mpa d'hydrogène sous agitation pendant 5 h.

- 25 On recueille le catalyseur par filtration sur terre d'infusoires et on concentre le solvant sous pression réduite.

On obtient 0,058 g de produit.

Point de fusion : 272-277°C.

- 30

Exemple 3 (Composé N°8).

Ethanedioate de 5-[2-(3-méthylphényle)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane (1:1).

- 35 3.1. 3-Hydroxy-3-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo-[2.2.2]octane.

Dans un ballon tricol de 2000 ml on introduit 27,6 g (0,116 mole) de 2,5-dibromopyridine dans 1000 ml d'éther éthylique, on refroidit le milieu réactionnel à -67°C et on

ajoute 56 ml (0,140 mole) d'une solution 2,5 M de butyllithium dans l'hexane, goutte à goutte, en 10 min. On laisse agiter le milieu à -67°C pendant 45 min avant d'ajouter 14,5 g (0,116 mole) de 1-azabicyclo[2.2.2]octane-5-one en solution dans 150 ml d'éther éthylique en 45 min et on laisse agiter à -67°C pendant 3 h.

On ajoute 300 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis 200 ml d'une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium, on extrait la phase aqueuse par du chloroforme, on sèche les phases organiques et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 puis 80/15/1,5 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.

On obtient 19,7 g de produit sous forme de solide amorphe.

3.2. 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène.
Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 9,4 g (0,033 mole) de 3-hydroxy-3-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane et 35 ml d'acide sulfurique concentré et on chauffe le mélange à 190°C pendant 1h45.
On le refroidit, on le verse sur 400 ml d'une solution aqueuse glacée d'hydroxyde de sodium, on extrait la phase aqueuse par du chloroforme, on sèche les phases organiques et on les évapore sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.
On obtient 3,9 g de produit sous forme de solide jaune pâle.
Point de fusion : 73-75°C.

3.3. Ethanedioate de 5-[2-(3-méthylphényl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène (1:1).
Dans un tube de 10 ml on introduit successivement 0,2 g (0,75 mmole) de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène, 3 ml de toluène, 0,7 ml d'une solution aqueuse 2M de carbonate de sodium, 0,147g (1,05 mmole) d'acide 3-méthylbenzèneboronique, 0,042 g (0,04

mmole) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium et 0,7 ml d'éthanol, et on chauffe le mélange à 100°C pendant 15 h. eures.

- On élimine la phase aqueuse par décantation et on extrait
 5 le brut sur colonne de résine Dowex® par lavages successifs par du méthanol puis du chloroforme avant d'éluer par une solution d'ammoniaque. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.
 10 On obtient ainsi 0,167 g de produit sous forme d'huile, que l'on met en solution dans 2 ml d'alcool isopropylique pour faire un éthanedioate par addition de 0,051 g (0,057 mmole) d'acide éthanedioïque en solution dans l'alcool isopropylique. On obtient 0,188 g de produit cristallisé.
 15 Pf : 173-174°C.

Exemple 4 (Composé N°26).

Bromhydrate de 5-[2-(3-fluorophényl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane 2:1.

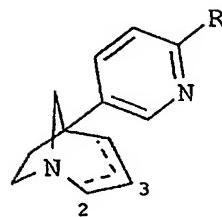
- 20 Dans un flacon de Parr de 250 ml on introduit 0,18 g (0,51 mmole) d'éthanedioate de 5-[2-(3-fluorophényl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène en solution dans 20 ml de méthanol, on ajoute 0,36 g de palladium à 10% adsorbé sur charbon et on soumet le milieu réactionnel à une pression de 0,42 Mpa d'hydrogène sous agitation à 45°C pendant 6 h.
 25 On recueille le catalyseur par filtration sur terre d'infusoires®, on concentre le filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu dans 10 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N et on extrait la phase aqueuse par du chloroforme et on purifie le brut par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 80/20/2 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.
 30 On obtient 0,085 g de produit dont on fait le dibromhydrate par addition de 0,107 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique.
 35 On obtient 0,097 g de cristaux.
 Point de fusion : 98-100°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Dans la colonne "___", le nombre indiqué correspond à la position de la double liaison dans le cas d'un d'un
5 1-azabicyclo-octène, et "-" désigne un hétérocycle saturé (1-azabicyclo-octane).

Dans la colonne "Sel", "Hbr" désigne un bromhydrate et "ox." désigne un oxalate (éthanedioate). Les rapports molaires acide:base sont indiqués en regard.

Tableau



N°	R	=	Sel	F (°C)
1	C ₆ H ₅	3	HBr 2:1	273-274
2	C ₆ H ₅	-	HBr 2:1	272-277
3	C ₆ H ₅	2	HBr 2:1	297-305
4	2, 4-(OCH ₃) ₂ -5-pyrimidinyl	2	HBr 2:1	340 (d)
5	3, 4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	3	HBr 2:1	261-262
6	3, 4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	-	HBr 2:1	234-236
7	2-F-C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	157-158
8	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	173-174
9	3-F-C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	163-164
10	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	183-184
11	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	156-157
12	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	213-215
13	3-Thienyl	3	ox. 1:1	189-190
14	3, 4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	3	ox. 1:1	201-202
15	4-Cl-C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	201-203
16	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	155-156
17	3-Pyridinyl	3	ox. 1:1	183-184
18	5-Indolyl	3	ox. 1:1	253-254
19	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	205-207
20	3, 5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	3	ox. 1:1	192-193
21	4-Pyridinyl	3	ox. 1:1	172-174
22	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	246-247
23	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	295-297
24	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	284-287
25	3, 5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	-	HBr 2:1	250-254

N°	R	=	Sel	F(°C)
26	3-F-C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	98-100
27	3-Thienyl	-	HBr 2:1	193-196
28	3, 4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	-	HBr 2:1	260-263
29	2-F-C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	266-269
30	3-Pyridinyl	-	HBr 3:1	256-260
31	4-Pyridinyl	-	HBr 2:1	249-253
32	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	-	HBr 3:1	264-267
33	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	218-221
34	Br	3	HBr 2:1	234-236
35	Br	2	Hbr 2:1	>350

Les composés de la présente invention ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité $\alpha_4\beta_2$ selon les méthodes décrites par Anderson et Arneric dans *Eur. J. Pharmacol.* (1994), 253, 261 et par 5 Hall et coll. dans *Brain Res.* (1993), 600, 127.

On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g et on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min.

10 On élimine le culot et centrifuge le surnageant à 20000 G pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le 15 surnageant et la couche de peau (buffy coat) à 40000 G pendant 20 min, on récupère le culot, on le remet en suspension dans 15 ml d'eau bidistillée et on le centrifuge encore une fois à 40000 G avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on 20 le met en suspension dans 3 volumes de tampon. On fait incuber 150 µl de cette suspension membranaire à 4°C pendant 120 min en présence de 100 µl de [³H]-cytisine à 1 nM dans un volume final de 500 µl de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par filtration sur 25 des filtres Whatman GF/B™ préalablement traités avec de la polyéthylénimine, on rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)-nicotine à 10 µM ; la liaison 30 non spécifique représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]-cytisine, puis on calcule la CI₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison 35 spécifique.

Les CI₅₀ des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,01 et 10 µM.

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis à vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α , selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1982), 22, 564 et par 5 Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* (1986), 30, 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucre à 0,32 M à 4 °C, puis on le centrifuge à 1000 G 10 pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 G pendant 20 min. à 4 °C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on 15 centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 G pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 G pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

20 Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 µl de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à 25 l'obscurité, en présence de 50 µl de [³H] α -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 µl de tampon HEPES 20 mM, polyéthylénimine 0,05%. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 h avec de la polyéthylénimine à 0,05%. On rince les filtres 30 avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à 1 µM finale ; la liaison non spécifique représente environ 60 % de la liaison totale récupérée sur le 35 filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H] α -bungarotoxine, puis on calcule la CI₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,005 et 20 μM .

- Les résultats qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands pour les récepteurs nicotiniques. Certains sont sélectifs pour les récepteurs contenant les sous-unités α , et d'autres sont mixtes pour les récepteurs du type $\alpha_4\beta_2$ et α_7 .
- Les résultats des essais suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.
- Ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MDI).
- Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.
- Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des pathologies neurodégénératives aiguës telles que les accidents vasculaires cérébraux et les épisodes hypoxiques cérébraux, ainsi que des pathologies neurodégénératives chroniques telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.
- Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzodiazepines.

C'est pourquoi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, et en 5 mélange, le cas échéant, avec des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

10 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, intraoculaire.

15

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour 20 l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres.

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

25

Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de 30 formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhenate de glycerol, le stéaryl-fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs 35 tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre une libération rapide, retardée ou prolongée du principe

- 5 actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

10 Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou retardée (par exemple pour une forme entérique).

15 Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme 20 antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents 25 dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

Pour l'administration rectale, on recourt à des suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, 30 par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de 35 dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylène-glycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de

microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération prolongée).

5

Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

15

Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



10

dans laquelle R représente soit un atome d'halogène ou un groupe phényle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano,

15 hydroxy, acétyle ou méthylènedioxy, soit un groupe pyridinyle, soit un groupe thiényle, soit un groupe indolyle, ou un groupe pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C_1-C_6)alcoxy, sachant que, parmi les deux liaisons carbone-carbone ..

20 représentées par ——, l'une est simple et l'autre peut être simple ou double,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

25 2. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1... / 1...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	SSL0046/JL		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de 5-(pyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, leur préparation et leur application en thérapeutique.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France 75013 PARIS			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		GALLI	
Prénoms		Frédéric	
Adresse	Rue	6, avenue de Rueil	
	Code postal et ville	92420	VAUCRESSON
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom		LECLERC	
Prénoms		Odile	
Adresse	Rue	220, chemin des Vignes	
	Code postal et ville	91460	BRIIS-SOUS-FORGES
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom		LOCHEAD	
Prénoms		Alistair	
Adresse	Rue	95, rue de Paris	
	Code postal et ville	94220	CHARENTON
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) LUDWIG Jacques PG 9395			